

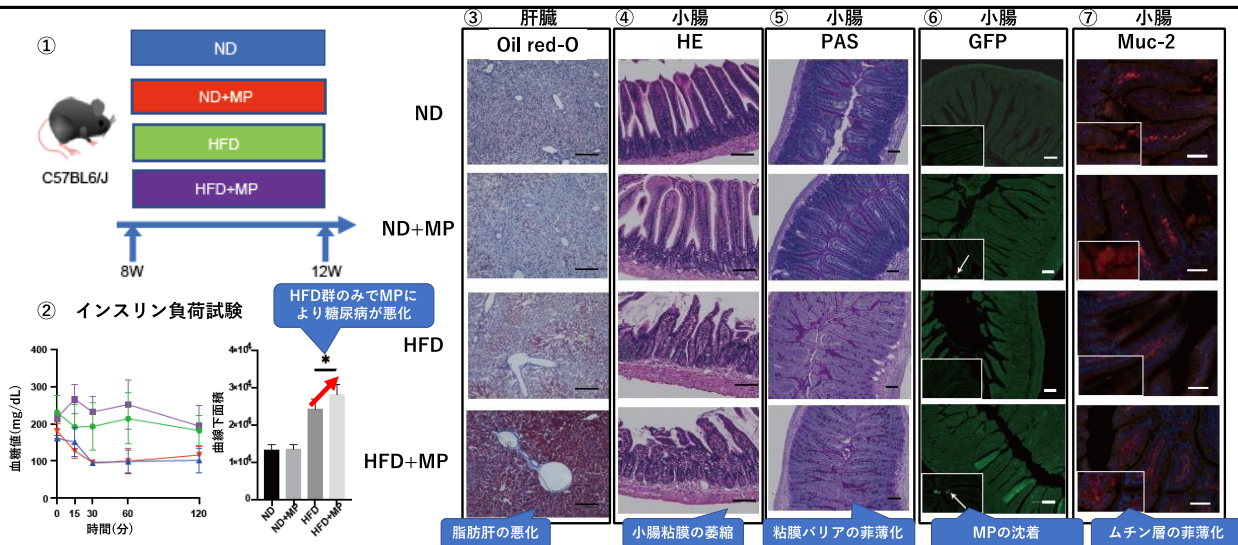
# マイクロプラスチックの経口摂取が 高脂肪食条件下での代謝障害を悪化させる

## 概要

マイクロプラスチック(MP)(注1)は直径5mm以下の小さなプラスチック粒子であり、近年、身の回りの環境を広く汚染していることが報告されています。また、MPを経口的に摂取することによる健康被害も懸念されつつあります。一方、本邦を含む先進国においては食の欧米化のために脂肪摂取量が増加しています。脂肪摂取量の増加により腸内細菌叢が乱れることで、リーキーガット症候群(注2)を発症することが知られています。本研究では、野生型マウスに普通食または高脂肪食±ポリスチレンMP(水に混ぜて給水)を4週間与えたところ、高脂肪食を摂取したマウスにおいて、糖尿病や脂質異常症、脂肪肝がMPによりさらに悪化しました。一方、普通食を摂取したマウスでは明らかな代謝障害は認めませんでした。リーキーガット症候群では、小腸のバリア機能が弱まり、小腸内の細菌などの有害物質が体内に侵入することが知られています。本研究でも高脂肪食により発症したリーキーガット症候群により、MPの小腸粘膜への取り込みが増加し、炎症を起こし、上記の代謝障害の悪化を引き起こすというメカニズムが想定されました。本研究の結果は、高脂肪食を摂取することにより起きる代謝障害を改善するために、医学的対策だけでなく、MPの経口曝露を減らす「環境対策」が重要であることを世界で初めて指摘するものです。今回報告された代謝障害をさらに深く評価するために、さらなる基礎研究及び臨床研究が必要です。

本成果は、2023年2月22日に米国の国際学術誌「*Environmental Health Perspectives*」にオンライン掲載されました。

## 高脂肪食とMPの同時投与により糖尿病、脂肪肝、リーキーガット症候群は悪化する



研究内容の概略図

- ① 通常食(ND)±MP、高脂肪食(HFD)±MPの4群を設定しました。
- ② 高脂肪食群のみでMP投与により血糖コントロールがさらに悪化しました。
- ③ 高脂肪食群のみでMP投与によりさらに脂肪肝が悪化しました(赤く染まっている部分が脂肪)。
- ④ 高脂肪食投与により小腸粘膜が萎縮し、MP投与によりさらに萎縮が悪化しました。
- ⑤ 高脂肪食により粘膜バリア(ムチン層:濃い紫の部分)が菲薄化し、MP投与によりさらに有意に菲薄化が増悪しました。
- ⑥ 蛍光染色(緑)したMPの小腸粘膜への沈着は通常食群では認めなかったものの、高脂肪食群では粘膜へ

の沈着が認められました(矢印)。

- ⑦ ムチン蛋白(Muc-2)の蛍光染色(赤)では高脂肪食群でムチンの減少を認め、MP投与によりさらに増悪しました。

## 1. 背景

1950年代以降産生され続けたプラスチックの多くは破棄され、海洋プラスチックとして存在しています。これに加え近年は personal care product やペットボトル水をはじめ、経口的に曝露されるようなMPが増加しました。マイクロプラスチック(MP)による環境汚染は全球規模で拡大し、その環境影響に加え、ヒトへの健康影響が危惧されています。本研究では野生型マウスに普通食または高脂肪食±ポリスチレンMP(水に混ぜて給水、濃度1000 $\mu$ g/L)を4週間投与し、種々の代謝障害の項目を評価しました。

## 2. 研究手法・成果

高脂肪食+MPを投与したマウスでは高脂肪食単独投与マウスと比較して、血糖値、血清脂質濃度、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)活動性スコアが高値でした。高脂肪食投与マウスの小腸の透過性と杯細胞数は、普通食投与マウスに比べてそれぞれ、高く、また、低くなっていました。小腸粘膜固有層の炎症細胞数は普通食マウスと普通食+MPを投与したマウスで明らかな差はありませんでしたが、高脂肪食+MPを投与したマウスでは高脂肪食単独投与マウスに比べ炎症細胞が多く、抗炎症細胞は少数でした。また、炎症、長鎖脂肪酸トランスポーター、Na<sup>+</sup>/グルコースコトランスポーターに関連する遺伝子の発現は、高脂肪食+MPを投与したマウスと高脂肪食単独投与マウスに比べ有意に高率でした。さらに、高脂肪食+MPを投与したマウスの腸内では、Desulfovibrio属が高脂肪食単独投与マウスに比べ有意に多く存在しました。マウス腸管上皮細胞株MODE-K細胞にパルミチン酸およびMPを添加するとMuc2遺伝子発現が低下し、IL-22を添加するとMuc2遺伝子発現が上昇しました。

## 3. 波及効果、今後の予定

上記の結果から、MPは高脂肪食を投与したマウスにのみ糖尿病やNAFLDなどの代謝異常をさらに悪化させることが示されました。このことは、LGSが高脂肪食によって引き起こされ、MPが腸粘膜に沈着し、その結果、腸粘膜固有層に炎症が起こり、それによって栄養吸収が変化した可能性を示唆しています。これらの結果は、高脂肪食条件下での代謝障害を改善するために、医学的対策だけでなく環境改善策によってMPsの経口曝露量を減らす必要性を強調するものです。

#### 4. 研究プロジェクトについて

JST

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)

研究領域:「細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出」(研究総括:  
馬場 嘉信 名古屋大学 教授)

研究課題名:「環境中微粒子の体内、細胞内動態、生体・免疫応答機序の解明と外因的、内因的健康影響  
決定要因、分子の同定」

研究代表者:高野 裕久 (京都大学 教授)

#### <用語解説>

注1) マイクロプラスチック

1950年代以降産生され続けたプラスチックの多くは破棄され、海洋プラスチックとして存在している。これに加え近年は personal care product やペットボトル水をはじめ、経口的に曝露されるようなMPが増加した。MPによる環境汚染は全球規模で拡大し、その環境影響に加え、ヒトでの健康影響が危惧されている。

注2) リーキーガット症候群

腸は元来ムチン層などの粘膜で覆われて保護されているが、この粘膜が薄くなりバリア機能が低下する。バリア機能の低下により、本来体内には取り込まないはずの細菌や毒素などの有害物質まで体内に取り込んでしまい、さまざまな症状を引き起こす。

#### <研究者のコメント>

本研究の結果は高脂肪を摂取することにより起きた代謝障害を改善するために、環境改善策によってMPの経口曝露を減らす必要性を強調するものです。今回報告された代謝障害をさらに深く評価するために、さらなる臨床研究が必要です。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル Oral exposure to polystyrene microplastics of mice on a normal- or high-fat diet and intestinal and metabolic outcomes (普通食または高脂肪食を摂取させたマウスのポリスチレンマイクロプラスチックの経口曝露と腸および代謝の結果)

著者 Takuro Okamura; Masahide Hamaguchi; Yuka Hasegawa; Yoshitaka Hashimoto; Saori Majima; Takafumi Senmaru; Emi Ushigome; Naoko Nakanishi; Mai Asano; Masahiro Yamazaki; Ryoichi Sasano; Yuki Nakanishi; Hiroshi Seno; Hirohisa Takano; Michiaki Fukui  
1\*

掲載誌 *Environmental Health Perspectives*

論文リンク <https://ehp.niehs.nih.gov/ehp11072>